

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Medicinální chemie



Pavčina Kvapilová

Syntéza pětičlenných analog alkaloidů z čeledi Amaryllidaceae
Synthesis of five-membered ring analogues of Amaryllidaceae alkaloids

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: PharmDr. Eliška Matoušová, Ph.D.

Praha, 2018

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 17. 5. 2018

Pavλίna Kvapilová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce PharmDr. Elišce Matoušové, Ph.D. za vedení této bakalářské práce, cenné rady a vstřícnost. Dále bych chtěla poděkovat všem členům naší laboratoře za příjemné pracovní prostředí. Především pak Bc. Tomášovi Vašíčkovi za měření NMR spekter a také Mgr. Petrovi Jansovi. Díky patří také Dr. Jiřímu Mikuškovi za nápomocnost v začátcích mé práce v laboratoři.

Velké poděkování patří mé rodině a nejbližším za podporu a trpělivost během studia.

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá syntézou polycyklických sloučenin obsahujících kvarterní uhlíková centra. Kvarterní centra s podobnou substitucí jako u našich cílových sloučenin se vyskytují v některých přírodních látkách. Konkrétně byly v rámci této práce připravovány dusíkaté sloučeniny, které jsou strukturně blízké alkaloidům z čeledi Amaryllidaceae. Pro tvorbu kvarterního centra byla využita tandemová cyklizace/Suzukiho coupling a následná halokarbocyklizace.

První část práce je věnována sloučeninám, které mají atom dusíku ochráněn *p*-methoxybenzensulfonylovou skupinou. Ve druhé části se zabýváme přípravou *N*-methylderivátů těchto sloučenin. Třetí část je věnována syntéze ochráněného aminu z 2-oxazolidinonu, který jsme se, bohužel zatím neúspěšně, pokusili využít k přípravě polycyklických sloučenin s hydroxyethylovou skupinou na dusíku.

Klíčová slova: *Syntéza, Amaryllidaceae alkaloidy, polycyklické sloučeniny, biologická aktivita*

Abstract

This bachelor Thesis deals with the synthesis of polycyclic compounds containing all-carbon quaternary centres. Quaternary centres with a similar substitution as our target compounds can be found in some natural products. In particular, nitrogen-containing compounds, structurally related to Amaryllidaceae alkaloids, have been prepared in this work. For the construction of the all-carbon quaternary centre we used tandem cyclization/Suzuki cross-coupling and halocarbocyclisation reaction sequence.

The first part of the Thesis is dedicated to compounds that have a nitrogen atom protected by a *p*-methoxybenzenesulfonyl group. In the second part we deal with the preparation of *N*-methyl derivatives of these compounds. The third part is dedicated to the synthesis of a protected amine from 2-oxazolidinone, which we have unsuccessfully used for the preparation of polycyclic compounds with a hydroxyethyl group on the nitrogen atom.

Key words: *Synthesis, Amaryllidaceae alkaloids, polycyclic compounds, biological activity*

Obsah

Seznam zkratk	7
1. Úvod.....	8
1.1 Alkaloidy čeledi Amaryllidaceae a jejich biologická aktivita	8
1.2 Biosyntéza Amaryllidaceae alkaloidů.....	8
1.3 Biologická aktivita vybraných alkaloidů čeledi Amaryllidaceae.....	10
1.4 Publikované syntézy haemanthaminu, epikrininu a krininu	12
2. Cíle práce	16
3. Výsledky a diskuse	17
3.1 Příprava polycyklických sloučenin se sulfonamidovou skupinou	17
3.2 Příprava polycyklických sloučenin s N-methylovou skupinou.....	20
3.3 Pokus o přípravu produktu s hydroxyethylovou skupinou	21
4. Experimentální část	24
4.1 Obecné experimentální postupy	24
4.2 Příprava látek	25
5. Závěr.....	37
6. Seznam literatury	38

Seznam zkratek

BDSB	bromdiethylsulfonium-brompentachlorantimonát
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0.]undec-7-en
DCM	dichlormethan
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridin
ESI	elektrosprejová ionizace
EtOAc	ethyl-acetát
Hex	hexan
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektroskopie
LiHMDS	bis(trimethylsilyl)amid lithný
MBS	<i>p</i> -methoxybenzensulfonyl
MCPBA	<i>m</i> -chlorperoxybenzoová kyselina
MeCN	acetonitril
MS	hmotnostní spektrometrie
MsCl	chlorid kyseliny methansulfonové
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NMR	nukleární magnetická rezonance
TBAF	tetrabutylamonium-fluorid
TBAI	tetrabutylamonium-jodid
TBDMS	<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyl
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl

1. Úvod

1.1 Alkaloidy čeledi Amaryllidaceae a jejich biologická aktivita

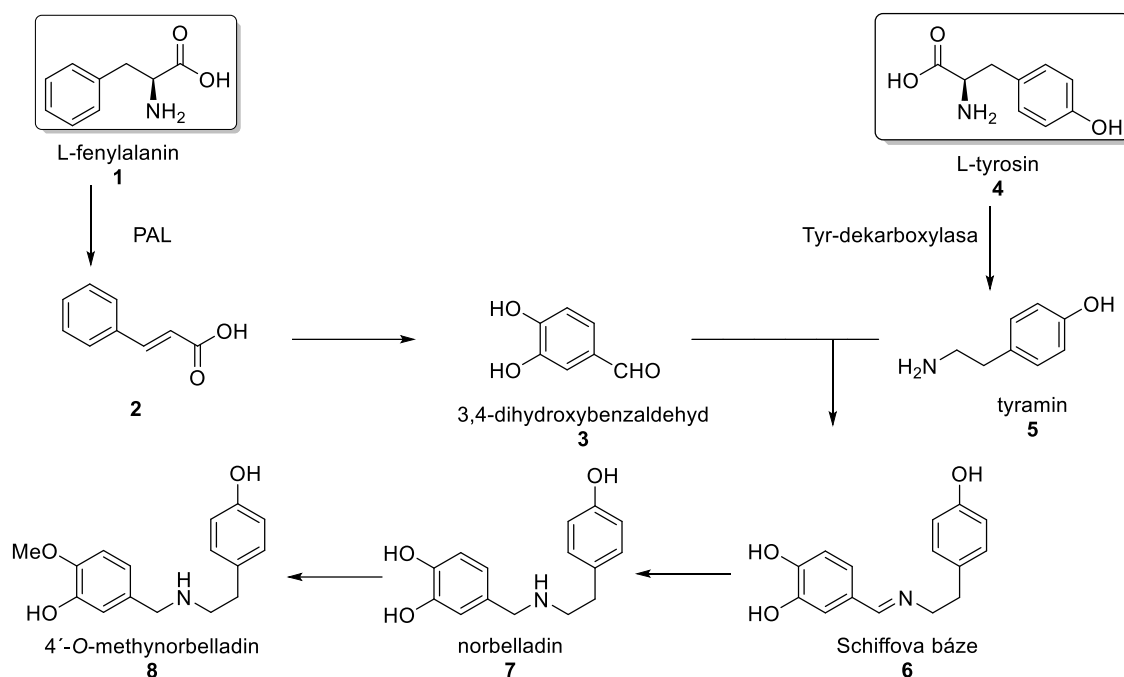
Rostliny z čeledi Amaryllidaceae jsou cibulovité jednoděložné rostliny, které se vyskytují převážně v subtropických a tropických oblastech Jižní Ameriky a jižní Afriky. V České republice můžeme nalézt například narcisy (*Narcissus*), sněženky (*Galanthus*) a bledule (*Leucojum*).¹ Čeleď zahrnuje okolo 1100 druhů, které jsou klasifikovány do zhruba 75 rodů.²

Rostliny z této čeledi jsou používány v tradiční herbální medicíně již velmi dlouho. První zmínka o jejich aplikaci pochází přibližně ze čtvrtého století před naším letopočtem, kdy Hippokrates z Kósu použil extrakt z narcisu (*Narcissus poeticus*) k léčbě děložních nádorů.³ Prvním izolovaným alkaloidem z této čeledi byl lykorin (Obr. 3) v roce 1877, do dnešní doby bylo izolováno a popsáno kolem 500 alkaloidů.⁴ V současné době je alkaloidům z této čeledi věnována velká pozornost díky jejich strukturní zajímavosti a biologickým účinkům.

1.2 Biosyntéza Amaryllidaceae alkaloidů

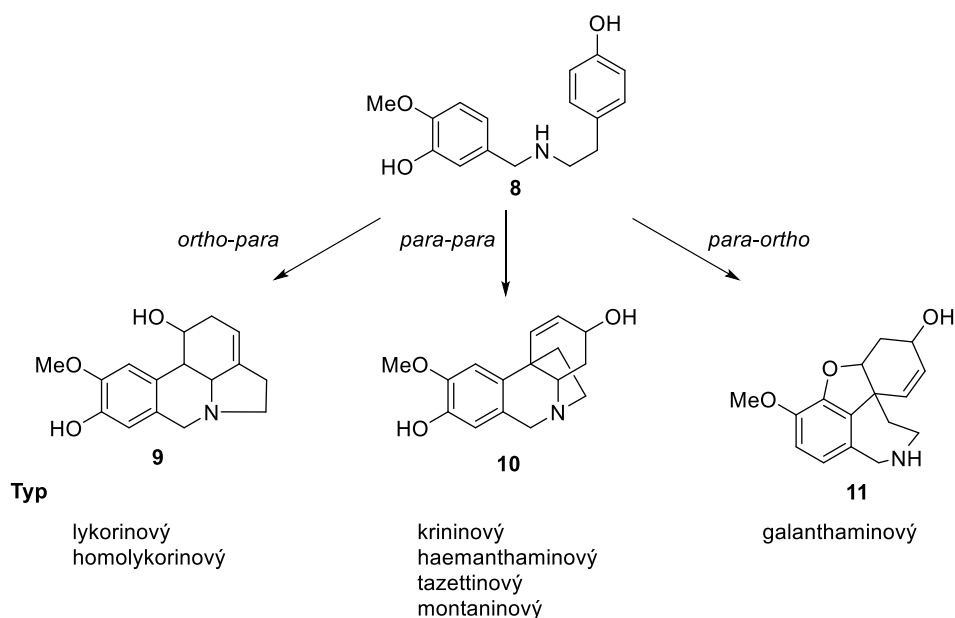
Studie biosyntézy alkaloidů z čeledi Amaryllidaceae byly zahájeny v šedesátých letech minulého století. V roce 1957 Barton a Cohen poprvé navrhli, že společným prekurzorem pro strukturně rozdílné alkaloidy z této čeledi je pravděpodobně norbelladin **7**.⁵ Biosyntetická cesta typická pro Amaryllidaceae alkaloidy se podle tohoto prekurzoru nazývá cestou norbelladinovou (Obr. 1).¹

V prvním kroku je L-fenylalanin **1** přeměněn pomocí enzymu fenylalaninamoniaklyasy (PAL) na kyselinu skořicovou **2** a amoniak. Z kyseliny skořicové jsou dvěma dalšími hydroxylačními reakcemi odstraněny dva uhlíky a vzniká 3,4-dihydroxybenzaldehyd **3**. Ten následně tvoří Schiffovu bázi **6** reakcí s tyraminem **5**, vzniklým dekarboxylací L-tyrosinu **4**. Redukcí zmíněné Schiffovy báze vzniká norbelladin **7**, který je methylován v poloze 4' za vzniku 4'-O-methylnorbelladinu **8**.^{1,4}



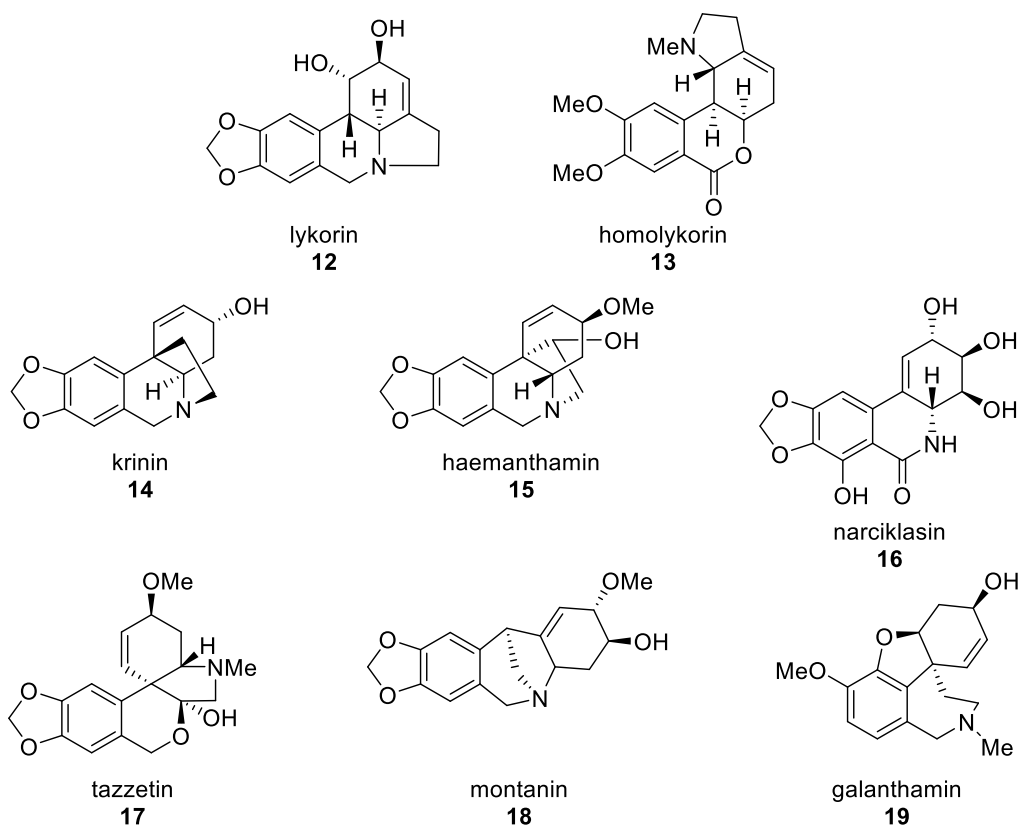
Obrázek 1: Biosyntéza norbelladinu a jeho methylace

Cyklizace 4'-O-methylnorbelladinu může probíhat třemi způsoby: *ortho-para*, *para-para* a *para-ortho*. Na základě toho vznikají různé strukturní typy Amaryllidaceae alkaloidů, které jsou pojmenovány vždy podle jednoho ze zástupců dané skupiny (Obr. 2).



Obrázek 2: Cyklizace 4'-O-methylnorbelladinu

V této bakalářské práci se budeme dále zabývat pouze alkaloidy haemanthaminového, kriniového a tazettinového typu, protože jsou strukturně nejpodobnější našim cílovým sloučeninám. Všechny tyto typy vznikají *para-para* cyklizací 4'-*O*-methylnorbelladinu.



Obrázek 3: *Amaryllidaceae* alkaloidy reprezentující jednotlivé strukturní typy

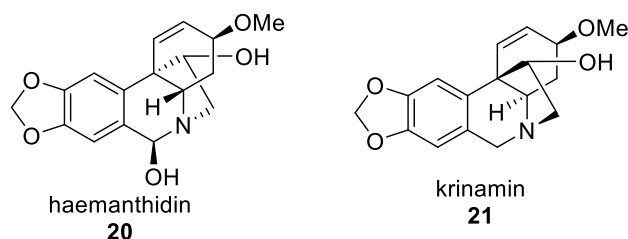
1.3 Biologická aktivita vybraných alkaloidů čeledi *Amaryllidaceae*

Alkaloidy izolované z rostlin čeledi *Amaryllidaceae* se vyznačují širokým spektrem biologických účinků. Najdeme mezi nimi látky s protinádorovou, antibakteriální, antimykotickou, antimalarickou, antivirotickou i analgetickou aktivitou. Důležité jsou také sloučeniny s inhibičním účinkem vůči acetylcholinesterase (AChE).^{6,7} Klinicky významným alkaloidem s touto aktivitou je galanthamin **19**, který je využíván jako selektivní a reverzibilní AChE inhibitor při léčbě Alzheimerovy choroby.⁸

1.3.1 Alkaloidy haemanthaminového a krininového typu

Haemanthaminový a krininový typ se od sebe liší v konfiguraci 5,10b-ethanového můstku (Obr. 3). Spolu s lykorinovým typem patří mezi nejčastěji se vyskytující alkaloidy.⁴

Nejúčinnějšími alkaloidy, které působí cytotoxicky na nádorové buňky jsou haemanthamin **15**, haemanthidin **20** a krinamin **21**. Tyto látky vykazují aktivitu proti HeLa buňkám, MOLT-4 leukémii, Rauscherově virové leukémii a dalším.⁹ Dále působí antiproliferačně u buněk lidských nádorů plic, střev a vaječníků. U dvou p-53 zmutovaných linií kolorektálního karcinomu (HT-29 a Caco-2) byl zjištěn cytotoxický účinek s minimálním poškozením zdravých buněk střeva.¹⁰ Haemanthamin a krinamin jsou schopny selektivně aktivovat apoptózu u nádorových buněk potkaního hepatocelulárního karcinomu, aniž by působili cytotoxicky na lidské embryonální buňky ledvin.¹¹ Haemanthamin, krinamin a haemanthidin také vykazují antimalarickou aktivitu proti *Plasmodium falciparum*. Zajímavým zjištěním je, že haemanthidin vykazuje silnou analgetickou a antiflogistickou účinnost, která je vyšší než u aspirinu.⁴



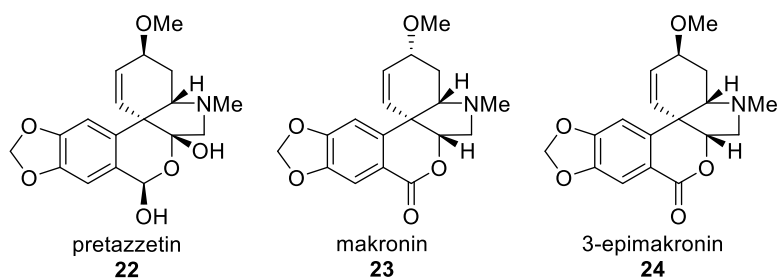
Obrázek 4: Stuktura haemanthidinu a krinaminu

1.3.2 Alkaloidy tazzetinového typu

Tento typ je odvozen z 2-benzopyrano[3,4-c]indolu. Syntéza tazzetinu **17** vychází z pretazzetinu **22**, což je chemicky nestálý prekurzor.⁴

Tazzetin není z hlediska cytotoxické aktivity moc zajímavý, proti Rauscherově virové leukémii a LMTK buňkách fibroblastu byla prokázána jen mírná aktivita. Zajímavějším zástupcem této skupiny je pretazzetin, který vykazuje vysokou aktivitu proti lymfatickým buňkám MOLT-4. Stejně je tomu tak u Rauscherovy leukémie a Lewisova karcinomu plic. Dále bylo zjištěno, že pretazzetin způsobuje inhibici růstu u HeLa buněk, což jsou buňky karcinomu děložního čípku.¹² Pretazzetin vykazuje také aktivitu vůči některým flavivirům a bunyavirům.⁴

Do této skupiny patří také makronin **23** a 3-epimakronin **24**, u druhého z nich byly zjištěny slabé inhibiční účinky vůči acetylcholinesterase a butyrylcholinesterase.⁷



Obrázek 5: Struktura pretazzetinu, makroninu a 3-epimakroninu

1.4 Publikované syntézy haemanthaminu, epikrininu a krininu

V této kapitole jsou vybrány totální syntézy haemanthaminu, epikrininu a krininu. U těchto syntéz je kladen největší důraz na reakce, při kterých vznikají kvarterní uhlíková centra.

Enantioselektivní totální syntéza haemanthaminu popsaná v roce 2006,¹³ vychází z D-glukosy, kdy v několika krocích vzniká derivát cyklohexenonu **26**, což je známá sloučenina. Poté byla provedena reakce s 3,4-(methylenedioxy)fenylmagnesium bromidem v prostředí THF při $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Alkohol **27** byl získán v dalších dvou krocích. Cyklohexenol **27** je poté Claisenovým přesmykem za použití triethylorthoacetátu a 2-nitrofenolu jako kyselého katalyzátoru při $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ převeden na ester **28**. Ten byl dále v osmi krocích přeměněn na sloučeninu **29**, ze které byl přes hexahydroindol **30** získán haemanthamin **15**.

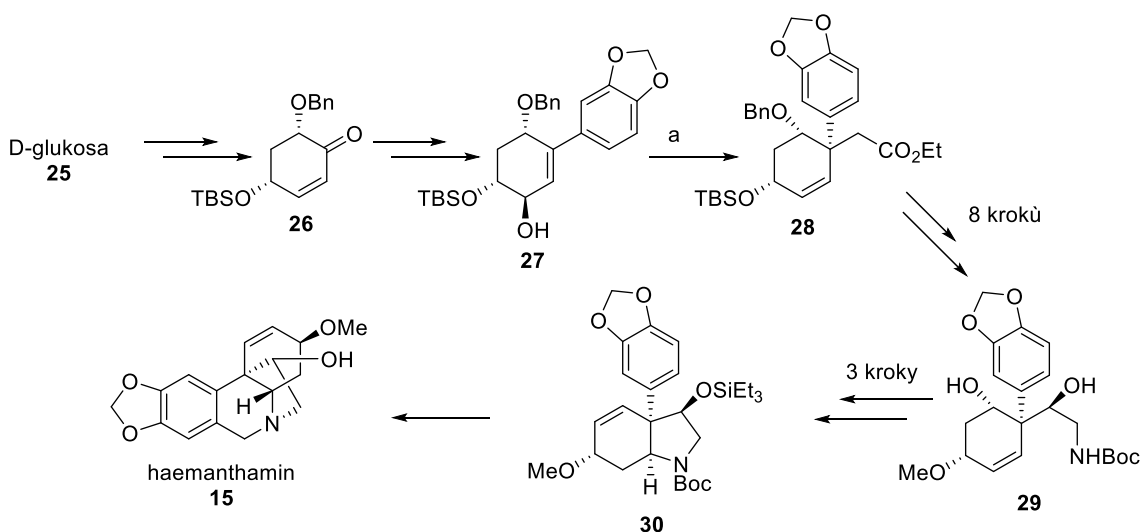
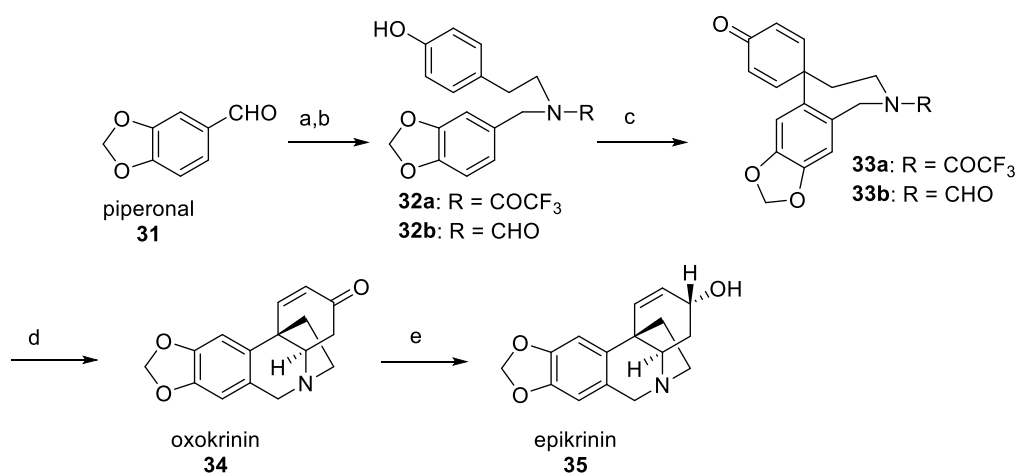


Schéma 1: Totální enantioselektivní syntéza haemanthaminu

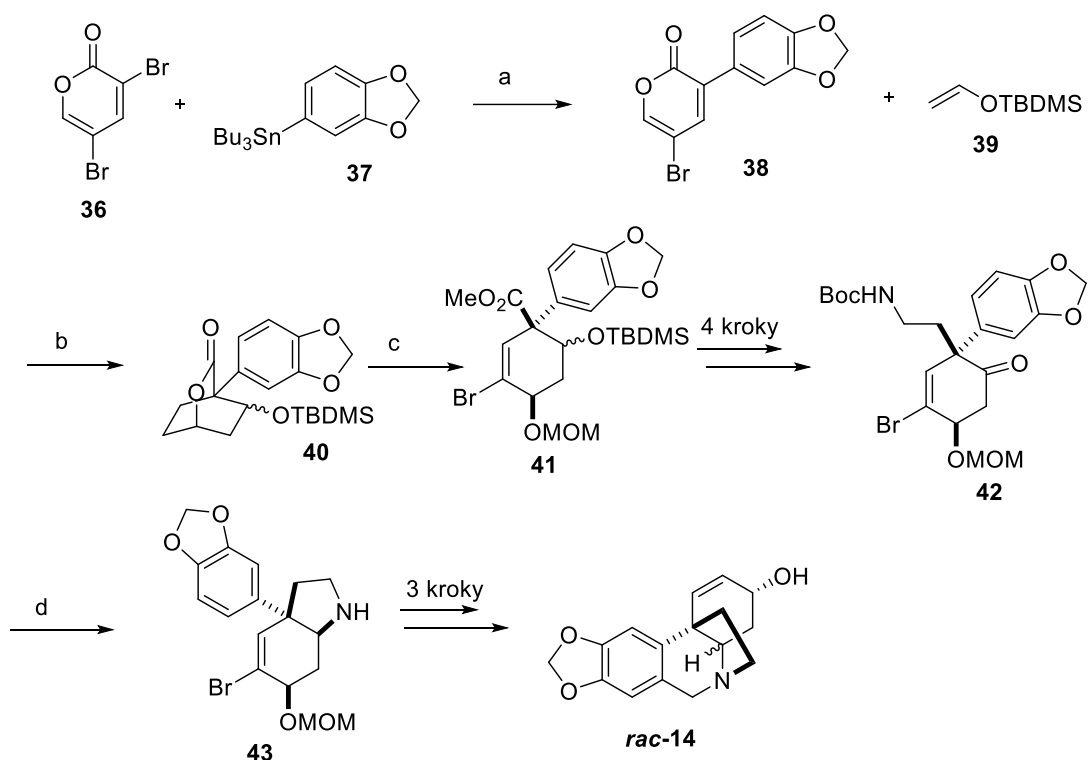
Jako další byla vybrána syntéza epikrininu z roku 2004, ve které Node¹⁴ využívá [bis(trifluoracetoxi)jodo]benzen (PIFA) k intramolekulárnímu difenolovému couplingu. Prvním krokem byla reakce piperonalu **31** s tyraminem, která byla následována *N*-acylací s anhydridem kyseliny trifluoroctové nebo ethyl-formiátem za vzniku **32a** nebo **32b**. Poté následoval oxidativní coupling, kdy reakce poskytuje požadované produkty **33a** a **33b** obsahující kvarterní centra. Následná hydrolýza chránících skupin byla doprovázená spontánní intramolekulární Michaelovou adicí za vzniku oxokrininu **34**, který byl redukován na epikrinin **35**. Epikrinin lze transformovat na krinin dle metody popsané v literatuře.¹⁵



a: 1) tyramin 2) NaBH₄, rt, 1 den; b: (CF₃CO)₂O nebo HCO₂Et; c: PIFA, CF₃CH₂OH (9a: -40 °C, 20 min, 74 %; 9b: 0 °C, 30 min, 91 %); d: 10 % KOH, MeOH (87 % z 10a, 61 % z 10b); e: L-selektid, THF, -78 °C, 1 den, 82 %

Schéma 2: Syntéza epikrininu

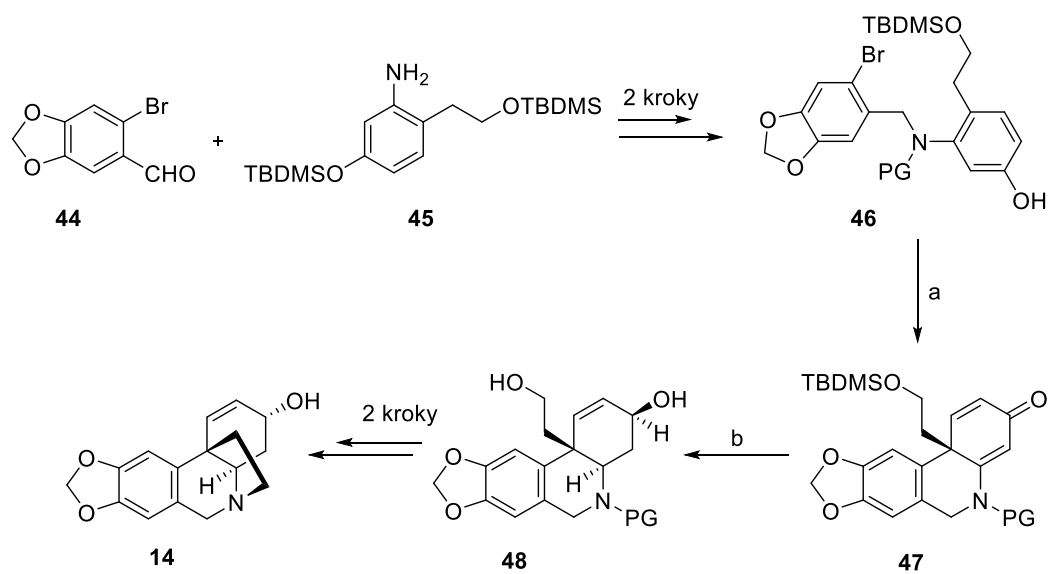
V roce 2008 byla publikována totální syntéza (±)-krininu, která využívá Diels-Alderovy reakce.¹⁶ Syntéza vychází z 3,5-dibromo-2-pyronu **36**. Klíčovou reakcí je cyklizace pomocí Diels-Alderovy reakce s TBDMS vinyl etherem **39** při 100 °C v toluenu. Vznikala směs endo/exo izomerů (2:1), kdy syntéza dále pokračovala pouze s endo izomerem. Následovalo otevření laktonového kruhu za vzniku produktu **41**. Dále je silyl etherová skupina oxidována na keton **42**. Poté dochází k reduktivní aminaci za vzniku sekundárního aminu **43**, ze kterého byl ve třech krocích připraven *rac*-**14**.



a: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, toluen, 100 °C, 72 %; b: toluen, 100 °C, endo izomer 47 %, exo 24 %; c: 1) NaOMe, 90 %
2) MOMCl, 88 %; d: ZnBr_2 , CH_2Cl_2 , pak LiAlH_4 , Et_2O , 62 %

Schéma 3: Totální syntéza (±)-krininu

Jako poslední byla vybrána enantioselektivní syntéza (-)-krininu z roku 2017.¹⁷ Vychází z 6-brompiperonalu **44** a z lehce dostupného anilinu **45**, které podléhají redukční aminaci. Klíčovou reakcí k získání sloučeniny **47**, která obsahuje kvarterní uhlíkové centrum, byla dearomtizující cyklizace s $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$, (*S*)-L1 **49** a uhličitánem draselným jako bází. Dalším krokem byla selektivní redukce enamidové dvojné vazby následovaná *Luche*ho redukcí za vzniku **48**. V dalších dvou krocích byl získán (-)-krinin **14**.



PG = P(O)(NMe)₂

a: [Pd(cinnamyl)Cl]₂, (S)-L1, K₂CO₃, toluen, 110 °C, 96 %, 94 % ee; b: 1) DIBAL-H, -60 °C 2) NaBH₄, CeCl₃, 0 °C, pak TBAF, rt, 74 %

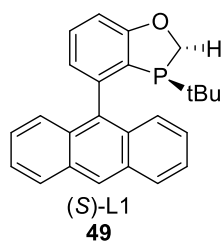


Schéma 4: Enantioselektivní syntéza (-)-krininu

2. Cíle práce

Cílem této bakalářské práce byla syntéza dusíkatých polycyklických sloučenin obsahující kvarterní uhlíková centra pomocí tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu a následné halokarbocyklizace. Tento obecný cíl zahrnuje tyto dílčí cíle:

1. Syntéza polycyklických sloučenin obsahujících sulfonamidovou skupinu s využitím výše uvedené metody
2. Syntéza polycyklických sloučenin obsahujících *N*-methylovou skupinu
3. Syntéza aminu s hydroxyethylovou skupinou jako substrátu pro klíčovou reakční sekvenci

3. Výsledky a diskuse

Tato práce se zabývá přípravou polycyklických sloučenin obsahujících kvarterní uhlíková centra, které vykazují značnou strukturní podobnost s Amaryllidaceae alkaloidy. Proto všechny cílové sloučeniny obsahují atom dusíku. Jako klíčové kroky pro tvorbu kvarterního uhlíkového centra byly navrženy tandemová cyklizace/Suzukiho coupling a halokarbocyklizace (Schéma 5). Během těchto dvou kroků vznikají celkem tři nové C-C vazby a zmíněné kvarterní uhlíkové centrum. Pro syntézu vhodných prekurzorů **51** byl použit již vyvinutý postup vycházející z komerčně dostupného cyklopentenonu **50**. Výchozí látky s pětičlenným kruhem byly zvoleny na základě předchozích výsledků získaných naší výzkumnou skupinou, podle kterých halokarbocyklizace u šestičlenných cyklů neprobíhá (v tomto případě syntéza vycházela z cyklohexenonu). Cílové sloučeniny **53** se tedy od předlohových Amaryllidaceae alkaloidů liší velikostí tohoto cyklu. Přesto vykazují řadu shodných strukturních rysů, a tudíž by mohly mít zajímavou biologickou aktivitu.

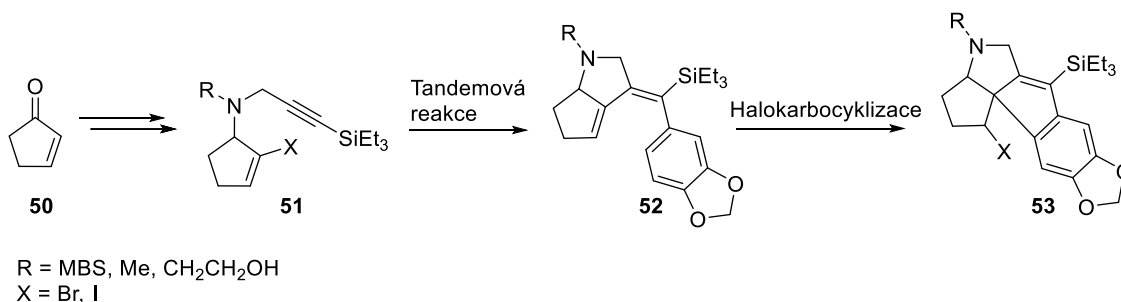


Schéma 5: Navržená syntéza polycyklických heterosloučenin založená na tandemové cyklizaci/Suzukiho couplingu a halokarbocyklizaci

3.1 Příprava polycyklických sloučenin se sulfonamidovou skupinou

Nejdříve bylo třeba připravit výchozí látku **51**, která bude substrátem pro tandemovou reakci a halokarbocyklizaci. K ochráněním dusíku byla vybrána *p*-methoxybenzensulfonylová skupina (MBS), protože by ji mělo být možné na konci syntézy snadněji odstranit než skupinu *p*-toluensulfonylovou se kterou již byla dříve klíčová reakční sekvence provedena.

Sulfonamid **55** byl připraven reakcí propargylaminu **54** s methoxybenzen-sulfonylchloridem v přítomnosti triethylaminu. Tato reakce poskytovala produkt v kvantitativním výtěžku (Schéma 6).

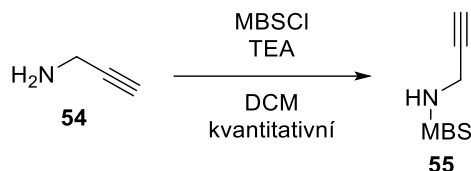
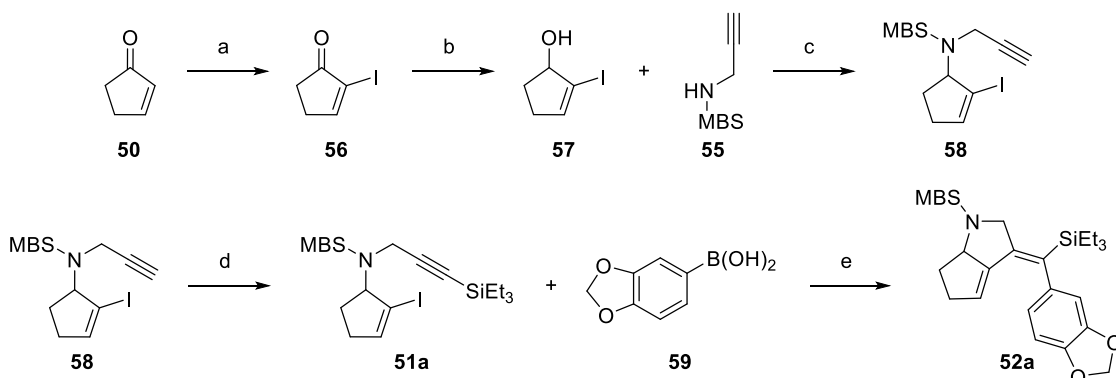


Schéma 6: Syntéza chráněného propargylaminu

Výchozí cyklopenten-2-en-1-on **50** byl selektivně jodován do polohy α za použití jodu a 4-dimethylaminopyridinu. Reakce poskytovala produkt **56** ve výtěžku 56 % (Schéma 7). Keto skupina byla následně redukována pomocí Lucheho redukce. Za těchto podmínek nedochází k redukcí dvojné vazby v konjugaci s karbonylem a požadovaný allylový alkohol **57** vznikal ve výborném výtěžku (89 %). Následně byla provedena Mitsunobuova reakce se sulfonamidem **55**, reakce poskytovala produkt **58** ve výtěžku 41 %. Dalším krokem bylo zavedení chránicí silylové skupiny na terminální alky. Ochráněný alky **51a** byl získán ve výtěžku 68 %. Tato sloučenina byla použita v tandemové cyklizaci/Suzukiho couplingu. Reakce katalyzovaná $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ poskytovala produkt **52a** ve výtěžku 91 %. Produkt **52a** byl izolován jako směs izomerů na dvojné vazbě v poměru $Z/E = 90/10$. Poměr izomerů byl určen pomocí integrace charakteristických signálů ve směsném ^1H NMR spektru izolovaného produktu.



a: I_2 , DMAP, K_2CO_3 , THF/ H_2O (1:1), 56 %, b: CeCl_3 , NaBH_4 , MeOH, 89 %, c: DIAD, PPh_3 , THF, 41 %, d: TESCl, LiHDMS, THF, 68 %, e: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , toluen/voda (4:1), 91 % ($Z/E = 90/10$)

Schéma 7: Syntéza vedoucí k pětičlennému heterocyklu

Pro cyklizaci látky **52a**, a tedy i tvorbu kvarterního uhlíkového centra, byl jako zdroj elektrofilního jodu použit *N*-jodsukcinimid (NIS). Reakce probíhala v prostředí bezvodého acetonitrilu a cyklizovaný produkt **53a** vznikal ve výtěžku 80 %. (Schéma 8).

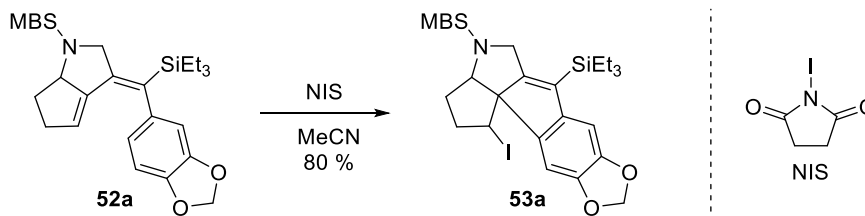


Schéma 8: Halokarbocyklizace s použitím NIS

Z úspěšně připravené sloučeniny jsme se pokusili odstranit chránící *p*-methoxybenzensulfonylovou skupinu na dusíku. Při použití TMSCl a NaI se dusík bohužel odchránit nepodařilo (Schéma 9). Za těchto podmínek docházelo pouze k částečnému odstranění triethylsilylové skupiny.

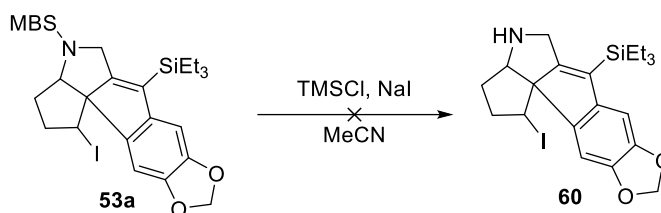


Schéma 9: Pokus o odchránění 4-methoxybenzensulfonylové skupiny

I přes tento neúspěch jsme se rozhodli prozkoumat možnost desilylace a eliminace jodu z látky **53a**, a získat tak sloučeniny s větší strukturní podobností se vzorovými alkaloidy. Eliminace jodu probíhala v prostředí DBU, produkt **61** byl získán ve výborném výtěžku 87 %. Triethylsilylová chránící skupina byla odchráněna pomocí TBAF, reakce poskytovala požadovaný produkt **62** ve výtěžku 74 % (Schéma 10). Výsledná látka této syntézy bude testována na biologickou aktivitu.

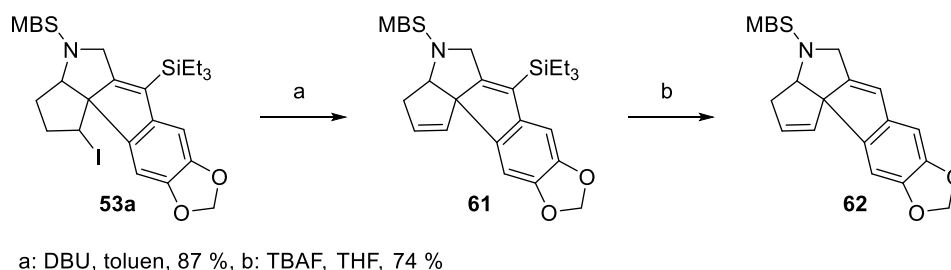
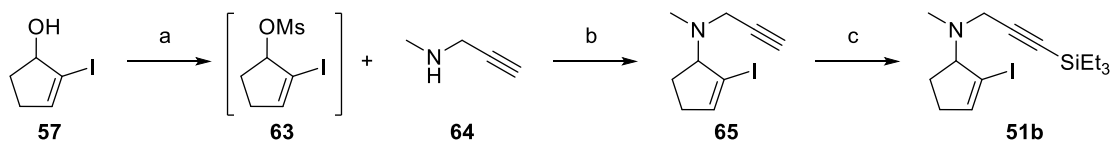


Schéma 10: Eliminace jodu a odchránění silylové skupiny

3.2 Příprava polycyklických sloučenin s *N*-methylovou skupinou

V druhé části bakalářské práce byla namísto *p*-methoxybenzensulfonylové skupiny, kterou se nepodařilo odchránit, použita methylová skupina. Methylová skupina byla zvolena z toho důvodu, že ji obsahují alkaloidy příbuzné makroninu, tudíž by v případě úspěšné syntézy byla získána analoga těchto alkaloidů bez nutnosti použití chránící skupiny. Syntéza vycházela ze stejné výchozí látky jako v předchozím případě (alkoholu **57**), ale tentokrát byla použita nukleofilní substituce s aminem **64** (Schéma 11). Hydroxylovou skupinu alkoholu **57** bylo tedy nejprve třeba převést na lepší odstupující skupinu, čehož bylo dosaženo její mesylací pomocí methansulfonylchloridu. K *in situ* získanému intermediátu **63** byl přidán *N*-methylpropargylamin **64** a výsledný produkt **65** byl izolován ve výtěžku 48 %. V dalším kroku byla zavedena triethylsilylová chránící skupina. Tato reakce poskytla výborný výtěžek 91 %.



a: MsCl, TEA, DCM, b: DCM, 48% (z výchozího **57**), c: TESCI, LiHDMS, THF, 91 %

Schéma 11: Příprava silylovaného *N*-methyl derivátu

Pro tandemovou cyklizaci/Suzukiho coupling byly nejprve zvoleny stejné podmínky jako při přípravě látky **52a**, očekávaný produkt však nevznikal. Na místo předpokládaného produktu **52a** docházelo k přesmyku dvojných vazeb za vzniku látky **66** s pyrrolovým kruhem ve výtěžku 81 %. (Schéma 12). Reakce byla zahřívána na 80 °C po dobu 22 hodin. Tento pokus se podařilo znovu zopakovat se stejným výsledkem (produkt byl izolován ve výtěžku 80 %). Důvodem přesmyku tedy může být vyšší teplota. Látka **66** bohužel není příliš stabilní a dochází k jejímu částečnému rozkladu na silikagelu.

Podmínky pro tandemovou cyklizaci/Suzukiho coupling byly proto pozměněny, byl použit uhličitán cesný jako báze ve směsi rozpouštědel THF/H₂O (10:1), reakce probíhala při 60 °C po dobu 25 hodin. Tato reakce poskytovala požadovaný produkt **52b** ve výtěžku 57 %, poměr izomerů byl *Z/E* = 91/9. Dále byla vyzkoušena reakce při 70 °C, kdy po 20 hodinách byl izolován čistý izomer *Z* ve výtěžku 96 %.

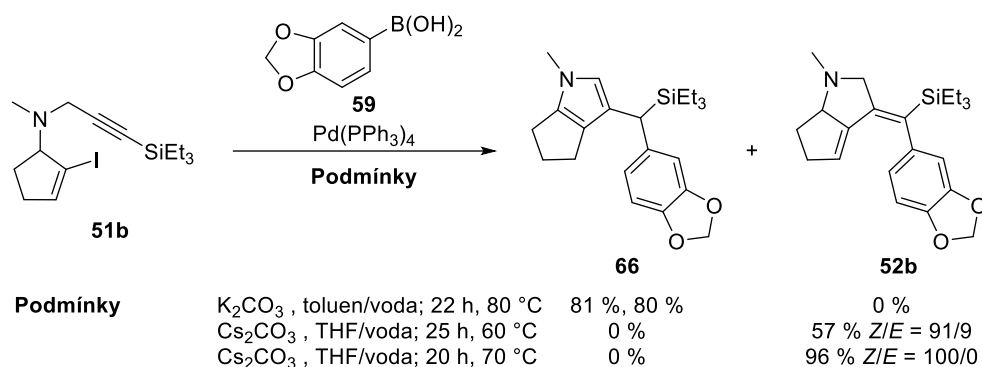


Schéma 12: Tandemová cyklizace/Suzuki cross coupling *N*-methyl derivátu

Halokarbocyklizace produktu **52b** byla v naší výzkumné skupině vyzkoušena, ale neposkytovala požadovaný produkt. Důvodem mohla být vyšší bazicita dusíku oproti derivátu se sulfonamidovou skupinou. Proto byl učiněn pokus ochránit atom dusíku pomocí *N*-oxidace (Schéma 13). Při použití kyseliny *m*-chlorperoxybenzoové, byl požadovaný produkt **67** získán ve výtěžku 90 %. Během následné halokarbocyklizace připraveného *N*-oxidu **67** při použití BDSB (zdroj bromu) došlo k překvapivému zjištění, že nevzniká cyklizovaný *N*-oxid, ale došlo zároveň k redukci na amin **53b**. To je velice pozitivní výsledek, neboť znamená zkrácení syntézy o jeden krok. U tohoto experimentu se nepodařilo izolovat čistý produkt, ale byl získán ve směsi s nečistotou, jejíž strukturu se nepodařilo určit. Výtěžek po několika chromatografických separacích by tvořil zhruba 10 % (za předpokladu, že nečistota má podobnou molekulovou hmotnost jako produkt).

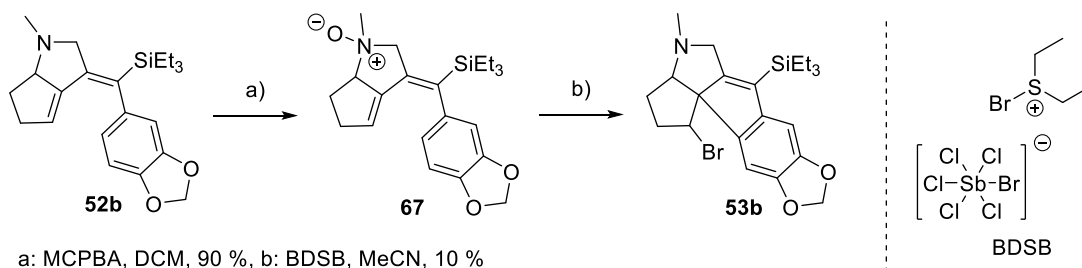
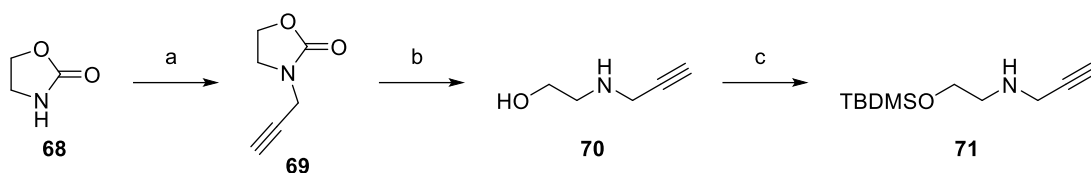


Schéma 13: Halokarbocyklizace *N*-methyl derivátu s použitím *N*-oxidace

3.3 Pokus o přípravu produktu s hydroxyethylovou skupinou

Metodu vyvinutou pro syntézu látky **53b** jsme chtěli aplikovat také na přípravu produktu s hydroxyethylovou skupinou namísto methylu na dusíku. Tímto způsobem bychom do struktury produktu zavedli hydroxylovou skupinu, která je typická například pro haemanthamin. Methylovaný amin **64** použitý v předchozí syntéze měl tedy být nahrazen aminem **71**. Ten byl připraven podle publikovaného postupu.¹⁸ Prvním krokem byla propargylace 2-oxazolidinonu **68**, která ale při použití podmínek uvedených v článku

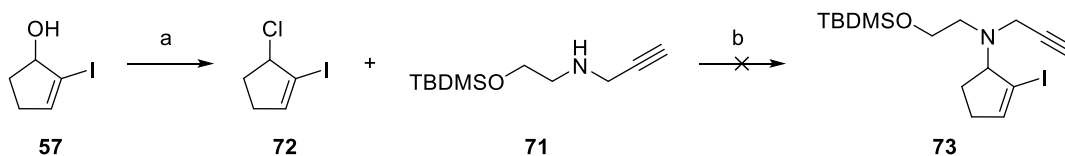
(0,7 ml DMF na 1 mmol výchozí látky) neposkytla požadovaný produkt, protože po přidání báze (NaH) reakční směs ztuhla a reakce neproběhla. Proto jsme podmínky upravili a jako rozpouštědlo jsme zvolili THF (na 1 mmol byly zvoleny 3 ml rozpouštědla) a katalytické množství TBAI. Za těchto podmínek vznikl produkt **69** ve výborném výtěžku 93 %. Druhým krokem bylo otevření oxazolidinonového kruhu v bazických podmínkách, kdy reakce poskytla produkt **70** ve výborném výtěžku (96 %). Posledním krokem bylo chránění hydroxylové skupiny pomocí TBDMS. Výsledný produkt **71** byl izolován ve výtěžku 75 % (Schéma 14).



a: propargyl bromid, TBAI, NaH, THF, 93 %, b: NaOH, H₂O/MeOH (1:1), 96 %, c: TBDMSCl, imidazol, DMAP, DCM, 75 %

Schéma 14: Syntéza aminu **71** z 2-oxazolidinonu

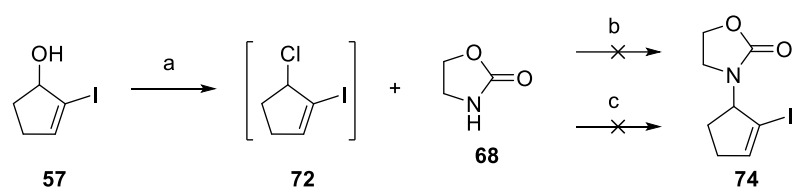
Následně byla provedena reakce alkoholu **57** s methansulfonylchloridem (Schéma 15). Oproti syntéze *N*-methyl derivátu byla ale v tomto případě reakce před přidáním aminu **71** zpracována. Zajímavým zjištěním bylo, že v ¹H NMR spektru zpracované reakční směsi nebyl zpozorován signál methylové skupiny mesylátu. Jedná se tedy pravděpodobně o chlorid **72** vzniklý nukleofilní substitucí.



a: MsCl, TEA, DCM, b: TEA, DCM

Schéma 15: Pokus o přípravu aminu **73**

Také byla vyzkoušena reakce alkoholu **57** s 2-oxazolidinonem **68** přes chloridový intermediát **72**, kdy reakce byla vyzkoušena za podmínek b) a c) (Schéma 16). Požadovaný produkt **74** však ani v jednom případě nevznikal. Z časových důvodů bylo od dalších pokusů připravit amin **74** opuštěno.



a: MsCl, TEA, DCM, b: NaH, TBAI, THF, c: K₂CO₃, DMF

Schéma 16: *Pokus o alkylaci 2-oxazolidinonu*

4. Experimentální část

4.1 Obecné experimentální postupy

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny a použity bez dalšího čištění. Všechna rozpouštědla byla před použitím destilována. Tetrahydrofuran (THF) byl přechištěn a vysušen destilací ze sodíku a benzofenonu.

^1H , ^{13}C NMR spektra byla změřena na přístroji Bruker AVANCE III HD 400 nebo na VARIAN VNMR 300 při 25 °C. Chemické posuny měřené v deuterovaném chloroformu byly referencovány u spekter ^1H pro $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm a u spekter ^{13}C pro $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3) = 77.0$ ppm. Pro přehlednost jsou ve výpisech použity tečky místo desetinných čárek.

Infračervená spektra byla měřena přístrojem Thermo Nicolet AVATAR 370 FT-IR metodou difúzní reflektance (DRIFT) v KBr nebo metodou ATR. Vlnočty jsou uvedeny v cm^{-1} ve střední infračervené oblasti 4000-400 cm^{-1} .

Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL nebo Shimadzu QP 2010. Spektra s vysokým rozlišením byla naměřena na přístroji VG-Analytical ZAB-SEQ.

Průběh reakcí byl monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC) na aluminiových destičkách pokrytých silikagelem 60 F₂₅₄ (Merck). Detekce TLC desek byla provedena pomocí UV záření (o vlnové délce 254 nm). Poté byly desky vyvolány ponořením do níže uvedených činidel a následným zahřátím horkovzdušnou pistolí.

Detekční činidla:

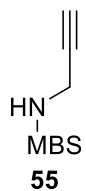
- a) Anisaldehyd: CH_3COOH (99%)(6 ml), anisaldehyd (8 ml), $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (400 ml), H_2SO_4 (20 ml)
- b) Fosfomolybdenové činidlo: $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ (2 g), $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (4 g), koncentrovaná. H_2SO_4 (10 ml) a 200 ml destilované vody
- c) KMnO_4 : KMnO_4 (3 g), K_2CO_3 (20 g), 10% NaOH (2,5 ml) a 300 ml destilované vody
- d) Vanilin: vanilin (15 g), ethanol (250 ml), koncentrovaná H_2SO_4 (2,5 ml)

K separaci produktů byla využita sloupcová chromatografie, která byla provedena s použitím silikagelu Acros Organics 60A (0.035 – 0.070 mm). Pro odpaření rozpouštědel

či reakčních směsí byla použita rotační vakuová odparka. Produkty byly dosušeny na olejové vývěvě.

4.2 Příprava látek

4-Methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid (55)



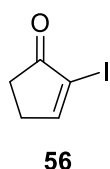
Propargylamin (2,6 g, 47 mmol) a 4-methoxybenzensulfonyl chlorid (10,7 g, 52 mmol) byly rozpuštěny v DCM (180 ml). Směs byla ochlazená na 0 °C a poté byl přidán triethylamin (9,8 ml, 70 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 20 hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (100 ml). Směs byla vytřepána do DCM (3 × 50 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (7:3 - 1:1). Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.¹⁹

Výtěžek: 10 g (95 %), žlutá krystalická látka.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7.85–7.80 (m, 2H), 7.01–6.96 (m, 2H), 4.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 2.5 Hz, 1H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 163.2, 131.0, 129.6, 114.2, 78.0, 73.0, 55.6, 32.8 ppm.

2-Jodocyklopent-2-en-1-on (56)

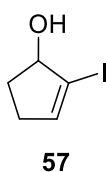


Cyklopentenon (1,0 ml, 12 mmol) byl rozpuštěn ve směsi THF/H₂O (1:1, 60 ml) a k roztoku byl přidán K₂CO₃ (2,0 g, 14,5 mmol), jod (4,6 g, 18 mmol) a DMAP (0,3 g, 2,4 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 hodin a poté ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku Na₂S₂O₃ (20 ml). Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3 × 50 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (8:2).

Výtěžek: 1,4 g (56 %), světle žlutá krystalická látka. Tato reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 43 – 56 %. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.²⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 8.01 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 2.80–2.75 (m, 2H), 2.52–2.48 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 203.9, 169.5, 102.9, 31.2, 30.9 ppm.

2-Jodcyklopent-2-en-1-ol (**57**)

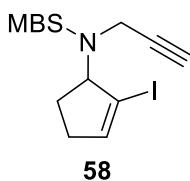


Sloučenina **56** a $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (10,6 g, 28 mmol) byly rozpuštěny v MeOH (125 ml, 12,5 mmol) a směs byla ochlazena na 0 °C. Poté byl po částech přidán NaBH_4 (0,6 g, 16 mmol) a reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním H_2O (20 ml) a poté míchána 15 minut při laboratorní teplotě. Methanol byl odpařen na vakuové odparce a produkt vytřepán do EtOAc (3 × 50 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.²¹

Výtěžek: 2,6 g (97 %), světle žlutá krystalická látka. Tato reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 89 – 97 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} = 6.29 (td, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.75–4.65 (m, 1H), 2.55–2.43 (m, 1H), 2.39–2.24 (m, 2H), 1.91–1.81 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} = 142.6, 100.2, 82.3, 32.8, 31.5 ppm.

N-(2-Jodcyklopent-2-en-1-yl)-4-methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid (**58**)

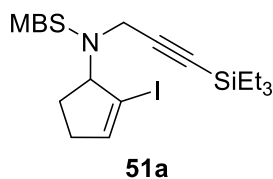


Do vyžíhané baňky byl pod atmosférou Ar přidán 2-jodcyklopent-2-en-1-ol (0,2 g, 0,95 mmol), sloučenina **57** (0,26 g, 1,1 mmol) a trifenyfosfin (0,3 g, 1,1 mmol). Poté byl přidán bezvodý THF (6 ml). Směs byla ochlazena na 0 °C a pomalu přikapán diisopropyl azodikarboxylát (0,25 ml, 1,3 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Ke směsi byl přidán silikagel a rozpouštědlo bylo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (8:2 – 7:3).

Výtěžek: 0,16 g (41 %), žlutohnědá olejovitá kapalina.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} = 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.43 (dd, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 5.10 – 4.96 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 18.6, 2.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.64 (dd, J = 18.6, 2.4 Hz, 1H), 2.51 (dddd, J = 17.1, 8.6, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 1.37 – 1.17 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} = 163.0, 146.1, 132.2, 130.0 (2C), 113.9 (2C), 94.3, 79.8, 72.1, 70.2, 55.6, 33.5, 32.1, 26.5 ppm; **ÍČ** (KBr): ν = 3279, 3072, 2982, 2842, 2111, 1594, 1304, 1255, 1154, 1095, 1021, 881, 581; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NINaS}$ 439.9788; nalezeno 439.9788.

***N*-(2-Jodcyklopent-2-en-1-yl)-4-methoxy-*N*-(3-(triethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid (51a)**

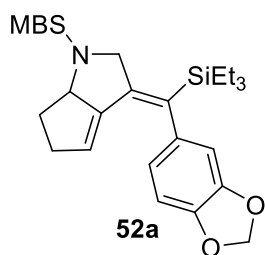


Sloučenina **58** (0,16 g, 0,39 mmol) byla rozpuštěna v bezvodém THF (0,5 ml). Směs byla ochlazená na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a byl přidán 1M roztok LiHMDS v THF (0,46 ml, 0,46 mmol), po dobu jedné hodiny byla směs míchána při této teplotě. Poté byl přidán chlortriethylsilan (0,077 ml, 0,46 mmol). Reakční směs byla ohřata na laboratorní teplotu a míchána hodinu. Reakce byla ukončena přidáním 2 ml nasyceného vodného roztoku NH_4Cl . Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3×30 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 0,14 g (68 %), světle žlutá olejovitá kapalina.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7.88$ (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.43 (dd, $J = 4.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.17 – 4.95 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 18.8, 0.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 2.52 (dddd, $J = 11.7, 9.3, 5.5, 3.1$ Hz, 1H), 2.35 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 1H), 0.90 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.50 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 162.8, 146.0, 132.6, 129.8$ (2C), 113.9 (2C), 102.5, 94.5, 86.3, 70.2, 55.5, 33.5, 33.0, 26.1, 7.3 (3C), 4.1 (3C) ppm; **ÍČ** (KBr): $\nu = 2954, 2873, 2171, 1598, 1329, 1301, 1262, 1157, 1098, 1021, 878, 728, 581\text{ cm}^{-1}$; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NINaSSi}$ 554.0653; nalezeno 554.0654.

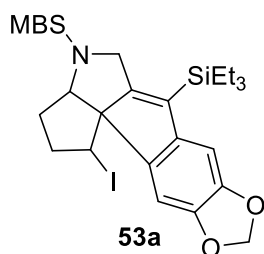
***(Z)*-3-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl(triethylsilyl)methylen)-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,2,3,5,6,6a-hexahydrocyklopenta[*b*]pyrrol (52a)**



Sloučenina **51a** (0,14 g, 0,27 mmol) a 3,4-(methylenedioxy)-fenylboronová kyselina (0,07 g, 0,42 mmol) byly rozpuštěny ve směsi toluenu/2 M vodného roztoku K_2CO_3 (4:1, 2,5 ml). Byla provedena třikrát degasace. Poté byl přidán $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,012 g, 0,011 mmol) a opět byla provedena degasace. Reakční směs byla míchána při $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 24 hodin. Reakce byla ukončena přidáním 1 M vodného roztoku HCl (4 ml). Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3×20 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (9:1 – 8:2). Výtěžek: 0,13 g (91 %), nahnědlá olejovitá kapalina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 12.6, 10.1 Hz, 1H), 6.35 – 6.20 (m, 1H), 6.05 – 5.86 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.49 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.29 (dt, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 2.00 – 1.83 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.65 – 0.46 (m, 6H) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 163.3, 145.5, 144.2, 138.9, 138.1, 137.9, 130.4, 127.1, 126.2 (2C), 119.6, 114.2 (2C), 108.9, 108.0, 107.6, 100.8, 70.3, 58.5, 55.6, 36.8, 33.8, 7.4 (3C), 3.4 (3C) ppm; **IČ** (KBr): ν = 2950, 2866, 1598, 1343, 1311, 1266, 1234, 1161, 1095, 1039, 934, 812 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro C₂₈H₃₆O₅NSSi 526.2078; nalezeno 526.2080.

1-Jod-4-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-6-(triethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydro-[1,3]dioxolo[4',5':5,6]indeno[1,2-c]cyklopenta[b]pyrrol (53a)

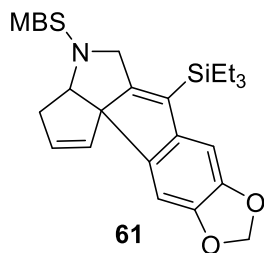


Sloučenina **52a** (0,25 g, 0,48 mmol) byla rozpuštěna v bezvodém acetonitrilu (4 ml), baňka byla obalena alobalem a poté byl přidán NIS (0,13 g, 0,58 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 100 minut a poté ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku Na₂S₂O₃ (5 ml). Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3 × 20 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (8:2 – 1:1).

Výtěžek: 0,25 g (80%), bílá pěna.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7.71–7.65 (m, 2H), 6.92–6.86k (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.95–5.93 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 11.4, 7.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.72–2.58 (m, 2H), 2.57–2.48 (m, 1H), 1.95–1.83 (m, 1H), 0.85 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 0.73–0.62 (m, 6H) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 162.9, 162.1, 147.5, 145.6, 143.0, 141.1, 134.4, 130.0, 129.2 (2C), 114.3 (2C), 103.7, 103.6, 101.3, 72.2, 66.1, 55.5, 48.9, 37.8, 37.3, 29.5, 7.5 (3C), 3.8 (3C) ppm; **IČ** (KBr): ν = 3478, 2957, 2870, 1598, 1301, 1255, 1157, 1095, 1028, 997, 976, 941, 850 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro C₂₈H₃₅O₅NISSi 652.1044; nalezeno 652.1047.

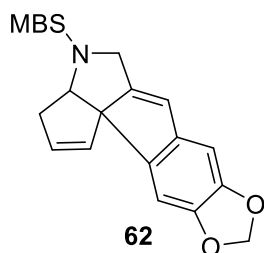
4-((4-Methoxyfenyl)sulfonyl)-6-(triethylsilyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4',5':5,6]indeno[1,2-c]cyklopenta[b]pyrrol (61)



Sloučenina **53a** (0,21 g, 0,32 mmol) byla rozpuštěna v toluenu (5,4 ml) a byl přidán DBU (0,24 ml, 1,6 mmol). Směs byla zahřata na 110 °C pod zpětným chladičem a míchána po dobu 22 hodin, poté přidán opět DBU (0,24 ml, 1,6 mmol) a reakční směs míchána po dobu 6 hodin. Reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (5 ml). Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3 × 30 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (8:2 – 7:3). Výtěžek: 0,15 g (87 %), světle žlutá olejovitá kapalina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.11 – 6.03 (m, 1H), 5.94 – 5.87 (m, 2H), 5.35 – 5.25 (m, 1H), 4.20 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.26 (ddd, J = 17.8, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 3.01 (dddd, J = 17.8, 4.6, 2.8, 1.8 Hz, 1H), 0.84 – 0.75 (m, 9H), 0.66 (ddt, J = 7.9, 6.6, 3.2 Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 162.8, 160.4, 147.4, 145.3, 142.9, 139.3, 133.3, 132.7, 132.6, 130.2, 129.9, 129.3 (2C), 114.3 (2C), 104.7, 103.5, 101.1, 65.1, 55.5, 47.4, 42.8, 7.3 (3C), 3.6 (3C) ppm; **IČ** (KBr): ν = 2950, 2875, 1598, 1299, 1260, 1155, 1093, 1039, 976, 931, 866, 839 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro C₂₈H₃₄NO₅Si [M+H]⁺ 524.19215; nalezeno 524.19216.

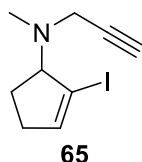
4-((4-Methoxyfenyl)sulfonyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4',5':5,6]indeno[1,2-c]cyklopenta[b]pyrrol (62)



Sloučenina **61** (0,13 g, 0,26 mmol) byla rozpuštěna v THF (3 ml). Poté byla směs ochlazená na 0 °C a po 30 minutách přidán TBAF (2,6 ml, 2,6 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 14 dní. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (5 ml). Směs byla vytřepána do diethyletheru (3 × 20 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (85:5 – 7:3). Výtěžek: 0,085 g (74 %), světle žlutá olejovitá kapalina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.12 – 6.08 (m, 2H), 5.91 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 2H), 5.33 (ddd, J = 5.6, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 13.1, 0.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.13 (ddd, J = 17.9, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 3.00 (dddd, J = 17.9, 4.9, 2.8, 1.9 Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 162.7, 149.4, 147.5, 145.8, 139.7, 138.6, 133.4, 131.9, 130.0, 129.3 (2C), 123.9, 114.1 (2C), 105.1, 102.6, 101.1, 75.1, 65.3, 55.5, 46.6, 42.54 ppm; **Ī** (KBr): ν = 3506, 2932, 2842, 1601, 1308, 1260, 1159, 1096, 1039, 937, 839, 806 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro C₂₂H₂₀NO₅S [M+H]⁺ 410.10567; nalezeno 410.10566.

2-Jod-*N*-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)cyklopent-2-en-1-amin (65)

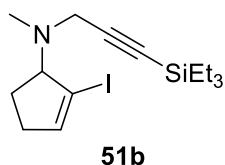


Sloučenina **57** (0,8 g, 3,67 mmol) byla rozpuštěna v DCM (25 ml) a směs ochlazena na 0 °C. Ke směsi byl přidán triethylamin (0,62 ml, 4,4 mmol) a methansulfonylchlorid (0,31 ml, 4 mmol). Reakce byla míchána při 0 °C po dobu 15 minut a následně tři hodiny při laboratorní teplotě. Poté byl přidán *N*-methylpropargylamin (0,68 ml, 8,1 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 48 hodin a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH₄Cl (10 ml) a DCM (3 × 50 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (95:5 – 8:2).

Výtěžek: 0,46 g (48 %), světle žlutá olejovitá kapalina. Tato reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 37 – 48 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 6.32 (td, J = 2.6, 1.8 Hz, 1H), 3.99 (dtd, J = 8.9, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 3.47 – 3.20 (m, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.84 (dtd, J = 13.7, 8.8, 5.9 Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 142.5, 99.2, 81.0, 74.7, 72.2, 42.8, 35.7, 33.6, 20.3 ppm; **Ī** (KBr): ν = 3297, 2944, 2848, 2789, 1601, 1467, 1449, 1368, 1335, 1305, 1207, 1126, 1069, 1039, 908, 812, 650 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro C₉H₁₂NI 261.0015; nalezeno 261.0013.

2-Jod-N-methyl-N-(3-(triethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)cyklopent-2-en-1-amin (**51b**)

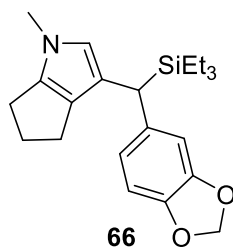


Sloučenina **65** (0,45 g, 1,72 mmol) byla rozpuštěna v bezvodém THF (3 ml). Roztok byl ochlazen na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Byl přidán 1M roztok LiHMDS v THF (2,1 ml; 2,1 mmol). Reakční směs byla míchána při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ jednu hodinu. Poté byl přidán chlortriethylsilan (0,36 ml, 2,1 mmol). Reakční směs byla ohřata na laboratorní teplotu a míchána hodinu a půl. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH_4Cl (10 ml). Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu ($3 \times 50\text{ ml}$), organické fáze byly vysušeny pomocí Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 0,59 g (91 %), světle žlutá olejovitá kapalina.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 6.31$ (td, $J = 2.5, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (dtd, $J = 8.9, 2.9, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 3.52 – 3.29 (m, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (ddt, $J = 13.4, 8.8, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 1.82 (dtd, $J = 13.6, 8.9, 5.7\text{ Hz}$, 1H), 0.99 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 9H), 0.60 (dd, $J = 8.0, 7.4\text{ Hz}$, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 142.5, 104.3, 99.5, 86.4, 74.6, 44.0, 35.6, 33.7, 20.3, 7.5$ (3C), 4.4 (3C) ppm; **ĪČ** (KBr): $\nu = 2950, 2905, 2872, 2842, 2783, 1458, 1413, 1362, 1234, 1204, 1126, 1042, 1015, 979, 905, 815, 743, 725\text{ cm}^{-1}$; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NISi}$ 375.0879; nalezeno 375.0876.

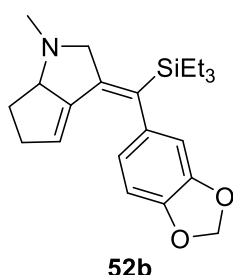
3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(triethylsilyl)methyl)-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydrocyklopenta[b]pyrrol (**66**)



Sloučenina **51b** (0,1 g, 0,28 mmol) a 3,4-(methylenedioxy)-fenyloboronová kyselina (0,075 g, 0,44 mmol) byly rozpuštěny ve směsi toluenu/2M vodný roztok K_2CO_3 (4:1, 5 ml) a následně byla třikrát provedena degasace. Poté byl přidán $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,013 g, 0,011 mmol). Reakční směs byla zahřata na $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchána po dobu 22 hodin. Reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaCl (5 ml) a vody (5 ml). Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu ($3 \times 30\text{ ml}$), organické fáze byly vysušeny pomocí Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (95:5 – 9:1). Výtěžek: 0,082 g (81 %), hnědá olejovitá kapalina. Tato reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 80 – 81 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 6.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 7.9, 0.5 Hz, 1H), 6.64 – 6.60 (m, 1H), 6.35 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 3H), 0.91 – 0.83 (m, 9H), 0.61 – 0.55 (m, 6H) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 147.2, 144.3, 138.8, 137.6, 125.9, 121.0, 120.8, 119.1, 109.0, 107.7, 100.5, 34.3, 32.9, 28.9, 25.7, 24.4, 7.6 (3C), 3.2 (3C) ppm; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro C₂₂H₃₂NO₂Si [M+H]⁺ 370.2202; nalezeno 370.2200.

(Z)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(triethylsilyl)methylene)-1-methyl-1,2,3,5,6,6a-hexahydrocyklopenta[b]pyrrol (52b)

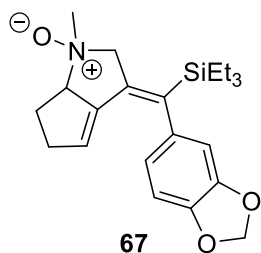


Sloučenina **51b** (0,47 g, 1,24 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel THF/H₂O (10:1; 19 ml). Poté byla přidána 3,4-(methylenedioxy)fenylboronová kyselina (0,34 g, 1,99 mmol) a uhličitán cesný (0,82 g, 2,49 mmol). Byla provedena degasace a poté byl přidán Pd(PPh₃)₄ (0,07 g, 0,06 mmol) a opět byla provedena degasace. Směs byla zahřáta na 60 °C a byla míchána po dobu 25 hodin. Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3 × 20 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc/TEA (90:7:3 - 90:10:1). Tato reakce byla zkoušena i při teplotě 70 °C po dobu 20 hodin.

Výtěžek: 0,26 g (57 %) při 60 °C, při 70 °C výtěžek činil 96 %, hnědá olejovitá kapalina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = δ_{H} = 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.52 – 6.34 (m, 2H), 6.01 – 5.89 (m, 2H), 4.57 – 4.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.23 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.61 – 2.36 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.55 – 1.41 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.61 – 0.50 (m, 6H) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 147.7, 147.5, 145.1, 143.5, 139.1, 135.6, 124.6, 119.9, 108.0, 107.9, 100.6, 77.4, 66.8, 41.1, 37.2, 31.1, 7.5 (3C), 3.5 (3C); **IČ** (KBr): ν = 3425, 3411, 2953, 2869, 2765, 1479, 1323, 1240, 1225, 1213, 1039, 1006, 937, 725 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro C₂₂H₃₁NO₂Si 369.2124; nalezeno 369.2118.

(Z)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl(triethylsilyl)methylen-1-methyl-1,2,3,5,6,6a-hexahydrocyklopenta[b]pyrrol-1-oxid (67)

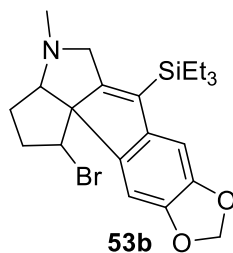


Sloučenina **52b** (0,05 g, 0,14 mmol) byla rozpuštěna v suchém DCM (4 ml) a baňka byla zabalena alobalem. Poté byla reakční směs ochlazena na 0 °C a byla přidána kyselima *m*-chlorperoxybenzoová (0,03 g, 0,15 mmol). Při této teplotě byla reakční směs míchána po dobu 3 hodin. Reakce byla ukončena přidáním vody (5 ml). Směs byla vytřepána do DCM (3 × 20 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze DCM/MeOH (95:5 – 9:1).

Výtěžek: 0,047 g (90 %), hnědá olejovitá kapalina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 6.83 – 6.65 (m, 1H), 6.62 – 6.42 (m, 1H), 6.42 – 6.27 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.84 – 4.78 (m, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.66 – 2.47 (m, 3H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.62 – 0.50 (m, 6H) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 147.8, 145.6, 140.8, 140.6, 137.8, 137.5, 130.2, 119.6, 108.8, 108.0, 100.7, 87.1, 80.1, 55.5, 37.1, 21.8, 7.4 (3C), 3.5 (3C); **IČ** (KBr): ν = 3434, 2956, 2878, 1604, 1431, 1237, 1222, 1096, 1036, 1003, 943, 719 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) *m/z*: vypočteno pro C₂₂H₃₂NO₃Si [M+H]⁺ 386.2146; nalezeno 386.2144.

1-Brom-4-methyl-6-(triethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydro-[1,3]dioxolo[4',5':5,6]indeno[1,2-c]cyklopenta[b]pyrrol (53b)

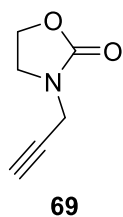


Sloučenina **67** (0,2 g, 0,53 mmol) byla rozpuštěna v suchém acetonitrilu (2,5 ml) pod atmosférou Ar. Poté byl přidán BDSB (0,07 g, 0,13 mmol). Reakce byla zahřívána na 40 °C po dobu 3 hodin a následně byla teplota zvýšena na 60 °C. Reakční směs byla míchána při této teplotě po dobu 16 hodin. Poté byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku Na₂S₂O₃ (5 ml). Směs byla vytřepána do DCM (3 × 20 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno. Po přečištění sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze DCM/MeOH/TEA (90:10:1). Byl produkt izolován jako směs 1:1 s neznámou nečistotou. Výtěžek: produkt byl izolován jako směs 1:1 s neznámou nečistotou ve výtěžku cca 10 %. Poměr a výtěžek byl určen na základě porovnání NMR spekter se spektry čistého vzorku

produktu získaného kolegou při jiné reakci. IČ a MS spektra byla naměřena od čistého vzorku.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 6.80 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 9.7, 7.6 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 2.58 – 2.48 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.12 (dd, J = 12.9, 6.2 Hz, 1H), 1.86 – 1.70 (m, 1H), 1.38 – 1.30 (m, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.03 – 0.93 (m, 9H), 0.85 – 0.76 (m, 5H) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 147.0, 144.9, 143.9, 143.0, 103.5, 103.4, 101.1, 73.6, 72.1, 56.0, 54.7, 44.9, 41.8, 37.0, 32.4, 29.7, 7.5 (3C), 3.8 (3C) ppm; **IČ** (KBr): ν = 3414, 2956, 2872, 1607, 1473, 1290, 1242, 1156, 1006, 943, 863, 731 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro C₂₂H₃₁BrNO₂Si [M+H]⁺ 448.1302; nalezeno 448.1298.

3-(Prop-2-yn-1-yl)oxazolidin-2-on (69)



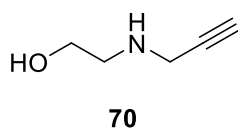
Oxazolidin-2-on (0,5 g, 5,7 mmol), propargyl bromid (1,15 ml, 10,3 mmol) a tetrabutylamonium jodid (0,21 g, 0,6 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém THF (18 ml). Směs byla ochlazená na 0 °C a poté byl přidán hydrid sodný (0,41 g, 10,3 mmol). Reakční směs byla míchána při této teplotě po dobu 15 minut a poté byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 hodin. Reakce

byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (15 ml). Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3 × 30 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (7:3 – 1:1). Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.¹⁸

Výtěžek: 0,67 g (93 %), světle žlutý olej. Tato reakce byla provedena dvakrát s výtěžky 48 a 93 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 4.44 – 4.30 (m, 2H), 4.08 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.72 – 3.60 (m, 2H), 2.30 (t, J = 2.5 Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 157.9, 76.8, 73.3, 61.9, 43.8, 34.1 ppm.

2-(Prop-2-yn-1-ylamino)ethan-1-ol (70)



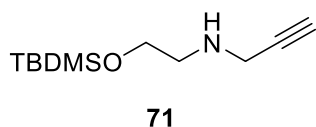
Sloučenina **69** (0,25 g, 2 mmol) byla rozpuštěna v 4 M vodném roztoku NaOH/MeOH (1:1, 3 ml). Směs byla zahřata pod zpětným chladičem na 65 °C a míchána dvě hodiny. Směs byla vytřepána

do chloroformu (4 × 20 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno.

Výtěžek: 0,19 g (96 %), světle žlutý olej. Tato reakce byla provedena dvakrát s výtěžky 91 a 96 %. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.¹⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.92 – 2.82 (m, 2H), 2.22 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.99 (br s, 1H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 81.9, 71.5, 60.9, 49.9, 37.7 ppm.

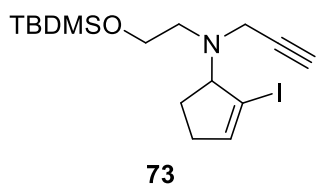
N-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)prop-2-yn-1-amin (**71**)



Sloučenina **70** (2,7 g, 27,6 mmol) byla rozpuštěna v dichlormethanu (55 ml). Poté byl přidán *tert*-butyldimethylsilyl chlorid (4,6 g, 30,4 mmol), imidazol (2,8 g, 41,5 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (0,68 g, 5,5 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu dvě půl hodiny. Poté bylo odpařeno rozpouštědlo. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (1:1 – 2:8). Výtěžek: 4,4 g (75 %), světle žlutý olej. Tato reakce byla provedena dvakrát s výtěžky 61 a 75 %. Naměřená data odpovídají hodnotám v literatuře.¹⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 3.77 – 3.69 (m, 2H), 3.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 2H), 2.21 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C = 82.20, 71.22, 62.36, 50.57, 38.21, 25.92 (3C), 18.31, 5.33 (2C) ppm.

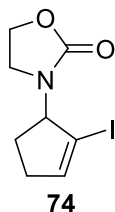
N-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2-jodo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)cyclopent-2-en-1-amin (**73**)



2-jodcyclopent-2-en-1-ol (0,1 g, 0,48 mmol) byl rozpuštěn v DCM (4 ml). Směs byla ochlazena na 0 °C a pod Ar byl přidán TEA (0,1 ml, 0,71 mmol) a methansulfonylchlorid (0,05 ml, 0,57 mmol). Reakce byla míchána při 0 °C po dobu 15 minut a poté byla míchána při laboratorní teplotě 3 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním vody (5 ml) a nasyceným roztokem NaCl (5 ml). Směs byla vytřepána do DCM (3 × 20 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno. Meziprodukt (5-chlor-1-jodocyclopent-1-en) byl rozpuštěn v DCM (4 ml) následně byla přidána sloučenina **71** (0,22 g, 1,05 mmol) a TEA (0,08 ml, 0,57 mmol). Reakce byla

míchána při laboratorní teplotě po dobu 40 hodin. Požadovaný produkt při této reakci nevznikal.

3-(2-Jodcyklopent-2-en-1-yl)oxazolidin-2-on (74)



2-jodcyklopent-2-en-1-ol (0,1 g, 0,48 mmol) byl rozpuštěn v DCM (4 ml). Směs byla ochlazena na 0 °C a pod Ar byl přidán TEA (0,1 ml, 0,71 mmol) a methansulfonylchlorid (0,05 ml, 0,57 mmol). Reakce byla míchána při 0 °C po dobu 15 minut a poté byla míchána při laboratorní teplotě 3 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním vody (5 ml) a nasyceného vodného roztoku NaCl (5 ml). Směs byla vytřepána do DCM (3 × 20 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno.

1. způsob:

2-oxazolidinon (0,017 g, 0,2 mmol) a tetrabutylamonium jodid (0,007 g, 0,019 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém THF (3 ml). Směs byla ochlazena na 0 °C a poté byl přidán po částech NaH (60% suspenze, 0,012 g, 0,29 mmol) a směs byla míchána při 0 °C po dobu 30 minut, poté byl přidán 5-chlor-1-jodocyklopent-1-en (0,067 g, 0,29 mmol) v bezvodém THF (2 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 41 hodin. Poté byla směs zahřata pod zpětným chladičem na 60 °C po dobu dvou hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku NH₄Cl (5 ml). Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3 × 20 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze Hex/EtOAc (95:5 – 9:1). Požadovaný produkt nebyl izolován.

2. způsob:

2-oxazolidinon (0,032 g, 0,09 mmol), 5-chlor-1-jodocyklopent-1-en (0,03 g, 0,14 mmol) a K₂CO₃ (0,038 g, 0,28 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (0,8 ml). Reakce byla zahřata na 56 °C a při této teplotě byla míchána 18 hodin. Požadovaný produkt při této reakci nevznikal.

5. Závěr

V rámci bakalářské práce byly připraveny dusíkaté polycyklické sloučeniny se strukturní podobností s Amaryllidaceae alkaloidy. Nejprve byla úspěšně připravena sloučenina se sulfonamidovou skupinou **53a** pomocí tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu a následné halokarbocyklizace. Bohužel se nepodařilo odstranit chránící *p*-methoxybensensulfonylovou skupinu na dusíku. Eliminace jodu z molekuly byla úspěšná a ochránění triethylsilylové skupiny proběhlo také úspěšně. Byla získána látka **62**.

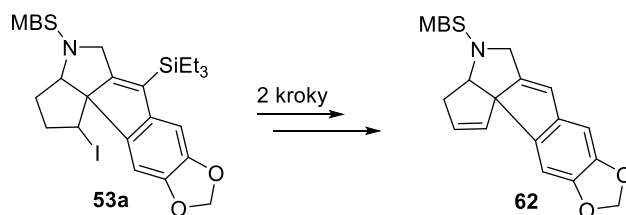


Schéma 17: Výsledná polycyklická sloučenina se sulfonamidovou skupinou

Dále byla připravena polycyklická sloučenina s *N*-methylovou skupinou **52b** pomocí tandemové cyklizace, u které se podařilo provést halokarbocyklizaci až po převedení produktu tandemové reakce na *N*-oxid **67**. U halokarbocyklizace bylo zjištěno, že nevzniká cyklizovaný *N*-oxid, ale docházelo k redukci na amin **53b**, což je pozitivní výsledek, neboť to znamená zkrácení syntézy o jeden krok.

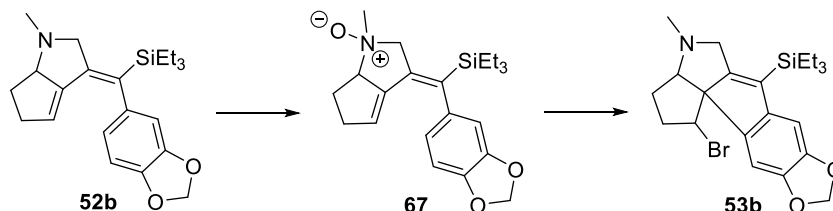


Schéma 18: Halokarbocyklizace *N*-methyl derivátu s použitím *N*-oxidace

V poslední části se podařilo připravit amin **71** ochráněný hydroxyethylovou skupinou, ale nepodařilo se připravit substrát **73** pro tandemovou reakci.

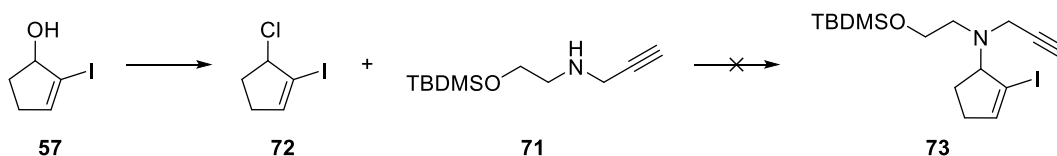


Schéma 19: Příprava substrátu pro tandemovou reakci

Výsledné látky budou testovány na biologickou aktivitu.

6. Seznam literatury

- (1) Dalecká, M.; Havelek, R.; Královec, K.; Br, L. Alkaloidy rostlin čeledi Amaryllidaceae jako potenciální léčiva v terapii nádorových onemocnění. *Chem. Listy* **2013**, 8.
- (2) Jin, Z. Amaryllidaceae and Sceletium Alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30 (6), 849–868.
- (3) Kornienko, A.; Evidente, A. Chemistry, Biology, and Medicinal Potential of Narciclasine and Its Congeners. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (6), 1982–2014.
- (4) Bastida Armengol, J.; Berkov, S.; Torras Claveria, L.; Pigni, N. B.; Andrade, J. P. de; Martínez, V.; Codina Mahrer, C.; Viladomat Meya, F. Chemical and Biological Aspects of Amaryllidaceae Alkaloids. In *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences*; Transworld Research Network, 2011.
- (5) Tahchy, A. E.; Boisbrun, M.; Ptak, A.; Dupire, F.; Chrétien, F.; Henry, M.; Chapleur, Y.; Laurain-Mattar, D. New Method for the Study of Amaryllidaceae Alkaloid Biosynthesis Using Biotransformation of Deuterium-Labeled Precursor in Tissue Cultures. *Acta Biochim. Pol.* **2010**, 57 (1), 75–82.
- (6) Takos, A. M.; Rook, F. Towards a Molecular Understanding of the Biosynthesis of Amaryllidaceae Alkaloids in Support of Their Expanding Medical Use. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, 14 (6), 11713–11741.
- (7) Kulhánková, A.; Cahlíková, L.; Novák, Z.; Macáková, K.; Kuneš, J.; Opletal, L. Alkaloids from *Zephyranthes robusta* Baker and Their Acetylcholinesterase- and Butyrylcholinesterase-Inhibitory Activity. *Chem. Biodiversity* **2013**, 10 (6), 1120–1127.
- (8) Elgorashi, E. E.; Stafford, G. I.; Staden, J. van. Acetylcholinesterase Enzyme Inhibitory Effects of Amaryllidaceae Alkaloids. *Planta Med.* **2004**, 70 (03), 260–262.
- (9) Havelek, R.; Seifrtová, M.; Kralovec, K.; Bruckova, L.; Cahlikova, L.; Dalecka, M.; Vavrova, J.; Rezacova, M.; Opletal, L.; Bilkova, Z. The Effect of Amaryllidaceae Alkaloids Haemanthamine and Haemanthidine on Cell Cycle Progression and Apoptosis in P53-Negative Human Leukemic Jurkat Cells. *Phytomedicine* **2014**, 21 (4), 479–490.
- (10) Doskočil, I.; Hošťálková, A.; Šafratová, M.; Benešová, N.; Havlík, J.; Havelek, R.; Kuneš, J.; Královec, K.; Chlebek, J.; Cahlíková, L. Cytotoxic Activities of Amaryllidaceae Alkaloids against Gastrointestinal Cancer Cells. *Phytochem. Lett.* **2015**, 13, 394–398.
- (11) McNulty, J.; Nair, J. J.; Codina, C.; Bastida, J.; Pandey, S.; Gerasimoff, J.; Griffin, C. Selective Apoptosis-Inducing Activity of Crinum-Type Amaryllidaceae Alkaloids. *Phytochemistry* **2007**, 68 (7), 1068–1074.
- (12) Atta-ur-Rahman. *Studies in Natural Products Chemistry: Structure and Chemistry (Part F)*; Elsevier, 1998.
- (13) Bohno, M.; Sugie, K.; Imase, H.; Yusof, Y. B.; Oishi, T.; Chida, N. Total Synthesis of Amaryllidaceae Alkaloids, (+)-Vittatine and (+)-Haemanthamine, Starting from d-Glucose. *Tetrahedron* **2007**, 63 (30), 6977–6989.
- (14) Kodama, S.; Takita, H.; Kajimoto, T.; Nishide, K.; Node, M. Synthesis of Amaryllidaceae Alkaloids, Siculine, Oxocrinine, Epicrinine, and Buflavine. *Tetrahedron* **2004**, 60 (22), 4901–4907.
- (15) Pearson, W. H.; Lovering, F. E. Assembly of 3a-Arylperhydroindoles by the Intramolecular Cycloaddition of 2-Azaallyl Anions with Alkenes. Total Syntheses

- of (±)-Crinine, (±)-6-Epicrinine, (–)-Amabiline, and (–)-Augustamine. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (11), 3607–3617.
- (16) Tam, N. T.; Cho, C.-G. Total Synthesis of (±)-Crinine via the Regioselective Stille Coupling and Diels–Alder Reaction of 3,5-Dibromo-2-Pyrone. *Org. Lett.* **2008**, *10* (4), 601–603.
 - (17) Du, K.; Yang, H.; Guo, P.; Feng, L.; Xu, G.; Zhou, Q.; Chung, L. W.; Tang, W. Efficient Syntheses of (–)-Crinine and (–)-Aspidospermidine, and the Formal Synthesis of (–)-Minfiensine by Enantioselective Intramolecular Dearomative Cyclization. *Chem Sci* **2017**, *8* (9), 6247–6256.
 - (18) Vergnaud, J.; Faugeras, P.-A.; Chaleix, V.; Champavier, Y.; Zerrouki, R. Design of a New Oligotriazole Peptide Nucleic Acid Analogue (OT-PNA). *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (46), 6185–6189.
 - (19) Ito, Y.; Yoshimatsu, M. Metal-Free Reductive Cyclization and Isomerization of Sulfanyl-1,6-Diynes Using Sodium Borohydride. *Chem. Lett.* **2014**, *43* (11), 1758–1760.
 - (20) Lin, H.; Xiao, L.-J.; Zhou, M.-J.; Yu, H.-M.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. Enantioselective Approach to (–)-Hamigeran B and (–)-4-Bromohamigeran B via Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Racemic Ketone To Assemble the Chiral Core Framework. *Org. Lett.* **2016**, *18* (6), 1434–1437.
 - (21) Krainz, T.; Chow, S.; Korica, N.; Bernhardt, P. V.; Boyle, G. M.; Parsons, P. G.; Davies, H. M. L.; Williams, C. M. Rhodium-Catalyzed [4+3] Cycloaddition to Furans: Direct Access to Functionalized Bicyclo[5.3.0]Decane Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (1), 41–44.